

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Fungyn 50 mg hart hylki.
Fungyn 150 mg hart hylki.
Fungyn 200 mg hart hylki.

2. INNIHALDSLÝSING

Fungyn 50 mg hart hylki
Hvert hart hylki inniheldur 50 mg fluconazolum.

Hjálparefni með þekkta verkun
Hvert hart hylki inniheldur 16,6 mg af laktósa.

Fungyn 150 mg hart hylki
Hvert hart hylki inniheldur 150 mg fluconazolum.

Hjálparefni með þekkta verkun
Hvert hart hylki inniheldur 49,8 mg af laktósa.
Hvert hart hylki inniheldur 0,21 mg af Sunset yellow (E110).

Fungyn 200 mg hart hylki
Hvert hart hylki inniheldur 200 mg fluconazolum.

Hjálparefni með þekkta verkun
Hvert hart hylki inniheldur 66,4 mg af laktósa.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki.

Fungyn 50 mg hart hylki
Græn-hvítt hylki, stærð 2.

Fungyn 150 mg hart hylki
Gult hylki, stærð 0.

Fungyn 200 mg hart hylki
Hvítt hylki, stærð 0.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Ábendingar Fungyn eru eftirtaldar sveppasýkingar (sjá kafla 5.1):

Fungyn er ætlað fullorðnum til meðferðar gegn:

- Mengisbólgu af völdum cryptococca (cryptococcal meningitis) (sjá kafla 4.4).
- Þekjumyglu (coccidiomycosis) (sjá kafla 4.4).
- Ífarandi candidasýkingum (invasive candidiasis).
- Candidasýkingum í slímhúð, þar með töldum í munni og koki, vélinda, candida í þvagi og langvinnum candidasýkingum í húð og slímhúð.
- Langvinnum candidasýkingum (atrophic) í munni (sár af völdum gervitanna) ef bætt tannhirða eða staðbundin meðferð ber ekki árangur.
- Candidasýkingum í leggöngum, bráðum eða ítrekuðum; þegar staðbundin meðferð á ekki við.
- Húfubólga (*Candida balanitis*) þegar staðbundin meðferð á ekki við.
- Húðsveppasýkingum, þar með töldum *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor* og candidasýkingum í húð þegar altæk meðferð á við.
- *Tinea unguium* (sveppasýkingum í nöglum) þegar önnur meðferð á ekki við.

Fungyn ætlað fullorðnum til að fyrirbyggja:

- Endurtekna mengisbólgu af völdum cryptococca (cryptococcal meningitis) hjá sjúklingum í áhættuhóp.
- Endurteknar candidasýkingar í munni og koki og vélinda hjá HIV smituðum sjúklingum sem eiga hættu á endurteknum sýkingum.
- Til að draga úr tíðni endurtekinna candidasýkinga í leggöngum (4 eða fleiri sýkingar á ári).
- Candidasýkingar hjá sjúklingum með langvarandi daufkyrningafæð (s.s. sjúklingum með illkynja blóðsjúkdóma (haematological malignancy) sem fá geislameðferð eða sjúklingum sem fá blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu (sjá kafla 5.1)).

Notkun Fungyn er ábending hjá nýburum eftir fulla meðgöngu, ungabörnum, börnum og unglingum frá 0 til 17 ára:

Fungyn er notað til meðferðar gegn candidasýkingum í slímhúð (í munni og koki, vélinda), ífarandi candidasýkingum (invasive candidiasis), mengisbólgu af völdum cryptococca (cryptococcal meningitis) og til að fyrirbyggja candidasýkingar hjá ónæmisbældum sjúklingum. Fungyn má nota sem viðhaldsmeðferð til að fyrirbyggja endurtekna mengisbólgu af völdum cryptococca hjá börnum í áhættuhóp (sjá kafla 4.4).

Hefja má meðferð áður en niðurstöður úr ræktun og öðrum rannsóknarniðurstöðum liggja fyrir, þó skal endurmeta meðferðina þegar þessar niðurstöður liggja fyrir.

Styðjast á við opinberar klínískar leiðbeiningar varðandi viðeigandi notkun sveppalyfja.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ákvarða á skammt flúkónazóls með hliðsjón af eðli og alvarleika sveppasýkingarinnar. Meðhöndlun við þeim gerðum sýkinga sem þurfa fjölskammta meðferð, skal haldið áfram þar til klínísk einkenni (parameters) eða niðurstöður úr rannsóknnum sýna að virk sveppasýking er ekki lengur fyrir hendi. Of stutt meðferð getur leitt til endurvakningar virkrar sýkingar.

Fullorðnir

Ábendingar		Skammtar	Meðferðartími
Sætumygla (cryptococcosis)	- Meðferð gegn mengisbólgu af völdum cryptococca (cryptococcal meningitis)	Hleðsluskammtur: 400 mg á 1. degi Viðhaldsskammtur: 200 mg til 400 mg einu sinni á dag	Venjulega minnst 6 til 8 vikur. Við lífshættulegum sýkingum má auka dagskammtinn í 800 mg.
	- Viðhaldsmeðferð til fyrirbyggingar endurtekinnar mengisbólgu af völdum cryptococca (cryptococcal meningitis) hjá sjúklingum í áhættuhópi.	200 mg einu sinni á dag	Ótímabundið 200 mg á dag.
Þekjumygla (coccidiomycosis)		200 mg til 400 mg einu sinni á dag	11 til 24 mánuðir eða lengur eftir ástandi sjúklings. Íhuga má skammta að 800 mg á dag við sumum sýkingum og sérstaklega við sýkingu í mengi.
Ífarandi (invasive) candidasýkingar		Hleðsluskammtur: 800 mg á 1. degi Viðhaldsskammtur: 400 mg einu sinni á dag	Almennt er ráðlögð meðferðarlengd gegn candidasýkingum 2 vikur eftir fyrstu neikvæðu blóðræktun og einkenni sýkingarinnar eru ekki lengur til staðar.
Meðferð gegn candidasýkingum í slímhúð	- Candidasýkingar í koki	Hleðsluskammtur: 200 mg til 400 mg á 1. degi Viðhaldsskammtur: 100 mg til 200 mg einu sinni á dag	7 til 21 dagur (þangað til candidasýkingu í koki léttir). Meðhöndla má í lengri tíma hjá alvarlega ónæmisbældum sjúklingum.

	- Candidasýkingar í vélinda	Hleðsluskammtur: 200 mg til 400 mg á 1. degi Viðhaldsskammtur: 100 mg til 200 mg einu sinni á dag	14 til 30 dagar (þangað til candidasýkingu í vélinda léttir). Meðhöndla má í lengri tíma hjá alvarlega ónæmisbældum sjúklingum.
	- Candida í þvagi	200 mg til 400 mg einu sinni á dag	7 til 21 dagar. Meðhöndla má í lengri tíma hjá alvarlega ónæmisbældum sjúklingum.
	- Langvinnar candidasýkingar (atrophic)	50 mg einu sinni á dag	14 dagar.
	- Langvinnar candidasýkingar í húð og slímhúð	50 mg til 100 mg einu sinni á dag	Allt að 28 dagar. Meðhöndla má í lengri tíma að teknu tilliti til bæði alvarleika sýkingar og ónæmisbælingar.
Endurteknar candidasýkingar í munni og koki og vélinda hjá HIV smituðum sjúklingum sem eiga hættu á endurteknum sýkingum	- Candidasýkingar í munni og koki	100 mg til 200 mg einu sinni á dag eða 200 mg þrisvar sinnum í viku	Ótímabundið hjá varanlega ónæmisbældum sjúklingum.
	- Candidasýkingar í vélinda	100 mg til 200 mg einu sinni á dag eða 200 mg þrisvar sinnum í viku	Ótímabundið hjá varanlega ónæmisbældum sjúklingum.
Candidasýkingar í kynfærum	- Bráðar sýkingar í leggöngum - Húfubólga (<i>Candidal balanitis</i>)	150 mg	Stakur skammtur.
	- Til meðferðar og fyrirbyggjandi gegn endurteknum candidasýkingum í leggöngum (4 eða fleiri tilvik á ári).	150 mg þriðja hvern dag að 3 skömmtum (daga 1, 4 og 7) og 150 mg viðhaldsskammtur einu sinni í viku þar eftir	Viðhaldsskammtur: 6 mánuðir.

Húðsveppasýkingar	- <i>tinea pedis</i> - <i>tinea corporis</i> - <i>tinea cruris</i> - <i>candida</i> sýkingar	150 mg einu sinni í viku eða 50 mg einu sinni á dag	2 til 4 vikur, <i>tinea pedis</i> getur þurft að meðhöndla í allt að 6 vikur.
	- <i>tinea versicolor</i>	300 mg til 400 mg einu sinni í viku	1 til 3 vikur.
		50 mg einu sinni á dag	2 til 4 vikur.
	- <i>tinea unguium</i> (naglasveppur)	150 mg einu sinni í viku	Meðhöndla á þar til sýkta nöglin er vaxin fram (ósýkt nögl komin í staðin). Nývöxtur fingurnaglar tekur venjulega 3 til 6 mánuði og nývöxtur tånaglar tekur venjulega 6 til 12 mánuði. Vaxtarhraði getur þó verið breytilegur milli einstaklinga og eftir aldri. Að lokinni árangursríkri meðferð við langvarandi sýkingum, haldast neglur stundum afmyndaðar.
Fyrirbyggjandi gegn candidasýkingum hjá sjúklingum með langvarandi daufkyrningafæð		200 mg til 400 mg einu sinni á dag	Byrja á meðhöndlun nokkrum dögum áður en gert er ráð fyrir að daufkyrningafæð bresti á og halda á meðhöndlun áfram í 7 daga eftir að fjöldi daufkyrninga er orðinn meiri en 1.000 frumur í mm ³ .

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Aðlaga á skammta að nýrnastarfsemi (sjá "*Skert nýrnastarfsemi*").

Skert nýrnastarfsemi

Flúkónazól er aðallega skilið út með þvagi sem óbreytt virkt efni. Engar breytingar þarf að gera í þeim tilvikum þar sem gefinn er stakur skammtur. Hjá sjúklingum (þar með talið börnum) með skerta nýrnastarfsemi sem fá fleiri en einn skammt af flúkónazóli, má gefa venjulegan 50 mg til 400 mg hleðsluskammt fyrir viðkomandi ábendingu. Eftir hleðsluskammtinn skal breyta dagsskammti (samkvæmt ábendingu) samkvæmt töflunni hér að neðan:

Kreatínín úthreinsun (ml/mín.)	Hlutfall ráðlagðs skammts
> 50	100%
≤ 50 (ekki blóðskilun)	50%
Blóðskilun	100% eftir hverja blóðskilun

Sjúklingar í blóðskilun eiga að fá 100% af ráðlögðum skammti eftir hverja blóðskilun; þá daga sem sjúklingarnir fara ekki í skilun eiga þeir að fá minni skammt í samræmi við kreatínínúthreinsun.

Skert lifrarstarfsemi

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi og þess vegna skal nota lyfið með varúð hjá sjúklingum með lifrabilun (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Börn

Hámarksskammtur hjá börnum er 400 mg á sólarhring.

Eins og á við um sömu sýkingar hjá fullorðnum fer meðferðarlengd eftir klínískri og sveppafræðilegri svörun. Fungyn er gefið í einum skammti á dag.

Fyrir börn með skerta nýrnastarfsemi, sjá skammta undir "*Skert nýrnastarfsemi*". Lyfjahvörf flúkónazóls hafa ekki verið rannsökuð hjá börnum með skerta nýrnastarfsemi (fyrir "Nýbura eftir fulla meðgöngu" sem eru gjarnan með vanþroskuð nýru, sjá hér að neðan).

Ungabörn, smábörn og börn (frá 28 daga til 11 ára):

<u>Ábending</u>	<u>Skammtar</u>	<u>Athugasemdir</u>
- Candidasýkingar í slímhúð	Hleðsluskammtur: 6 mg/kg Viðhaldsskammtur: 3 mg/kg einu sinni á dag	Nota má hleðsluskammt á fyrsta degi til að ná stöðugri blóðþétni fyrir.
- Ífarandi (invasive) candidasýkingar - Mengisbólga af völdum <i>cryptococca</i>	Skammtur: 6 til 12 mg/kg einu sinni á dag	Skammtastærð fer eftir alvarleika sýkingarinnar.
- Viðhaldsmeðferð til að fyrirbyggja endurkomu mengisbólgu af völdum <i>cryptococca</i> hjá börnum í áhættuhóp	Skammtur: 6 mg/kg einu sinni á dag	Skammtastærð fer eftir alvarleika sýkingarinnar.
- Fyrirbyggjandi gegn <i>Candida</i> hjá ónæmisbældum sjúklingum	Skammtur: 3 til 12 mg/kg einu sinni á dag	Skammtastærð fer eftir hversu alvarleg og langvarandi daufkyrningafæðin er (sjá skammta fyrir fullorðna).

Unglingar (frá 12 til 17 ára):

Sá sem ávísar lyfinu verður að meta hvaða skammtar eru viðeigandi (barna- eða fullorðinsskammtar) út frá þyngd og þroska. Gögn úr klínískum rannsóknum benda til þess að flúkónazólúthreinsun sé meiri hjá börnum en fullorðnum. 100, 200 og 400 mg skammtar hjá fullorðnum samsvara 3, 6 og 12 mg/kg skömmtum hjá börnum.

Öryggi og verkun gegn candidasýkingum í kynfærum hefur ekki verið staðfest hjá börnum. Fyrirliggjandi gögn um öryggi eru tilgreind í kafla 4.8. Ef meðferð gegn candidasýkingum í kynfærum er aðkallandi hjá unglungum (frá 12 til 17 ára) skal nota sömu skammta og hjá fullorðnum.

Nýburar eftir fulla meðgöngu (0-27 daga):

Nýburar skilja flúkónazól hægt út. Takmörkuð gögn um lyfjahvörf styðja þessa skammta hjá nýburum (sjá kafla 5.2).

Aldurshópur	Skammtar	Athugasemdir
Nýburar eftir fulla meðgöngu (0 til 14 daga)	Gefa skal sömu skammta í mg/kg og fyrir ungabörn, smábörn og börn á hverjum 72 klst.	Ekki skal gefa stærri skammt en 12 mg/kg á hverjum 72 klst.
Nýburar eftir fulla meðgöngu (15 til 27 daga)	Gefa skal sömu skammta í mg/kg og fyrir ungabörn, smábörn og börn á hverjum 48 klst.	Ekki skal gefa stærri skammt en 12 mg/kg á hverjum 48 klst.

Lyfjagjöf

Gefa má Fungyn til inntöku (hart hylki) eða með innrennsli í bláæð (innrennslislyf, lausn), íkomuleið fer eftir klínísku ástandi sjúklingsins. Þegar skipt er frá lyfjagjöf í æð til inntöku eða öfugt er engin þörf á að breyta skömmtum.

Læknar eiga að ávísa því lyfjaformi og þeim styrk lyfsins sem hentar best miðað við aldur og líkamsþyngd sjúklings og skammtastærð sem gefa á. Hylki henta ekki til notkunar fyrir ungabörn og lítil börn. Flúkónazól í vökvaformi til inntöku hentar betur fyrir slíka sjúklinga.

Gleypa skal hylkin heil og óháð fæðu.

Í þeim tilvikum sem Fungyn er ekki fáanlegt í hæfilegum skömmtum geta önnur lyf sem innihalda flúkónazól verið fáanleg.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu, skyldum azolsamböndum, eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Ekki má meðhöndla sjúklinga með terfenadíni samhliða fjölskammtameðferð með Fungyn í skömmtum sem eru 400 mg á sólarhring eða stærri, byggt á rannsókn á milliverkunum við fjölskammtameðferð. Samhliðameðferð með öðrum lyfjum sem eru þekkt fyrir að lengja QT-bilið og sem umbrotna fyrir tilstilli cýtókróm (CYP) 3A4 ensímsins, þar með talið cisapríð, astemizól, pímozíð, quinidín og erýtrómýcín er frábending hjá sjúklingum sem fá flúkónazól (sjá kafla 4.4 og 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Tinea capitis

Rannsóknir hafa verið gerðar á notkun flúkónazóls gegn *tinea capitis* hjá börnum. Sýnt var að meðferðin var ekki betri en griseofulvin og heildartíðni árangurs var undir 20%. Því skal ekki nota Fungyn gegn *tinea capitis*.

Sætumygla (cryptococcosis)

Gögn um virkni flúkónazóls gegn öðrum sýkingum af völdum cryptococca (t.d. í lungum eða húð) eru takmörkuð og því er ekki hægt að ráðleggja um skammtastærðir.

Landlægar sveppasýkingar í djúpvelfjum (deep endemic mycosis)

Gögn um virkni flúkónazóls gegn öðrum landlægum sveppasýkingum svo sem *paracoccidioidomycosis*, hnútamyglu í húð og eitlum (*lymphocutaneous sporotrichosis*) og váfumyglu (*histoplasmosis*) eru takmörkuð og því ekki hægt að ráðleggja um skammtastærðir.

Nýru

Gæta á varúðar þegar Fungyn er gefið sjúklingum með nýrnabilun (sjá kafla 4.2).

Nýrnahettubilun

Vitað er að ketókónazól getur valdið nýrnahettubilun og þetta gæti einnig átt við um flúkónazól, þó það hafi mjög sjaldan komið fram.

Nýrnahettubilun sem tengist samhliða meðferð með prednisóni, sjá kafla 4.5 „Áhrif flúkónazóls á önnur lyf“.

Lifur og gall

Gæta á varúðar þegar flúkónazól er gefið sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Flúkónazól hefur í örfáum tilvikum verið tengt alvarlegum eiturverkunum á lifur, sem hafa jafnvel valdið dauða, einkum hjá sjúklingum, sem hafa verið með alvarlegan undirliggjandi sjúkdóm. Engin augljós tengsl virðast vera á milli flúkónazóltengdrar eiturverkar á lifur og heildarsólarhringsskammts, meðferðarlengdar, kyns eða aldurs sjúklings. Í flestum tilvikum hafa eiturverkanir á lifur gengið til baka þegar meðferð er hætt.

Komi fram óeðlilegar niðurstöður úr prófum á lifrarstarfsemi meðan á meðferð með flúkónazóli stendur, skal fylgjast náið með sjúklingi með tilliti til þróunar alvarlegri lifrarskemmda.

Upplýsa skal sjúkling um einkenni alvarlegra áhrifa á lifur (þróttleysi, lystarleysi, viðvarandi ógleði, uppköst og gula). Hætta skal meðferð með flúkónazóli strax og sjúklingur skal hafa samband við lækni.

Hjarta og æðar

Sum azól, þar með talið flúkónazól, hafa verið tengd lengingu á QT-bili á hjartalínuriti. Flúkónazól veldur lengingu á QT-bili með hömlun á leiðréttandi kalíumflæði (Ikr). Lenging QT-bils af völdum annarra lyfja (svo sem amiodaróns), getur magnast við hömlun á cýtókróm P450 (CYP) 3A4. Eftir markaðssetningu hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum verið greint frá lengingu á QT-bils og „torsades de pointes“ hjá sjúklingum í meðferð með flúkónazóli. Þessi tilvik varða alvarlega veika sjúklinga sem eru með marga uppsafnaða áhættuþætti, eins og hjartasjúkdóm, röskun á blóðsaltajafnvægi og áhrifa vegna samhliðanotkunar annarra lyfja. Sjúklingar með blóðkalíumlækkun og langt gengna hjartabilun eru í aukinni hættu á lífshættulegum sleglagáttarglöpum (ventricular arrhythmia) og „Torsades de Pointes“.

Gæta skal varúðar við gjöf Fungyn hjá sjúklingum með sjúkdóma sem hugsanlega geta valdið hjartsláttartruflunum.

Samhliðagjöf annarra lyfja sem geta lengt QT-bil og umbrotna fyrir tilstilli cýtókróm P450 (CYP) 3A4 er frábending (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Halofantrin

Sýnt hefur verið að halofantrin lengir QTc-bil í ráðlögðum skömmtum og er umbrotið fyrir tilstilli CYP 3A4. Samhliðanotkun flúkónazóls og halofantrins er því ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

Einkenni frá húð

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hafa sjúklingar orðið fyrir skinnflögnun (exfoliative cutaneous reactions) á borð við Stevens-Johnson heilkenni og drepi í húðþekju (toxic epidermal necrolysis) við meðferð með flúkónazóli. Alnæmissjúklingum er hættara en öðrum við að fá alvarlega húðkvilla af völdum ýmissa

lyfja. Komi fram útbrot, sem talin eru geta stafað frá flúkónazóli, hjá sjúklingi sem er verið að meðhöndla við yfirborðssveppasýkingum (superficial) skal hætta meðferð með þessu lyfi.

Komi fram útbrot hjá sjúklingum með ífarandi (invasive) / altæka (systemic) sveppasýkingu skal fylgjast náið með þeim og hætta flúkónazolmeðferð ef fram koma blöðrukenndar vefjaskemmdir eða regnbogaróðasótt (erythema multiforme). Greint hefur verið frá lyfjaviðbrögðum með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS).

Ofnæmi

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá bráðaofnæmi (sjá kafla 4.3).

Cýtókróm P450

Flúkónazol er meðalöflugur CYP2C9 og CYP3A4 hemill. Flúkónazol er einnig öflugur CYP2C19 hemill. Fylgjast skal náið með sjúklingum sem fá Fungyn samhliða lyfjum sem hafa þröngan lækningarlegan stuðul og sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 (sjá kafla 4.5).

Terfenadín

Fylgjast skal náið með sjúklingnum sem eru á samhliðameðferð með flúkónazóli í skömmtum sem eru minni en 400 mg á sólarhring ásamt terfenadíni (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Hvítsveppasýking

Rannsóknir hafa sýnt aukna tíðni sýkinga með Candida hvítsveppategundum öðrum en *C. albicans*. Þær eru gjarnan eðlislegt ónæmar (t.d. *C. krusei* og *C. auris*) eða með minna næmi gegn flúkónazóli (*C. glabrata*). Slíkar sýkingar geta krafist annarrar meðferðar gegn sveppasýkingum eftir meðferðarrest. Þess vegna er þeim sem ávísa flúkónazóli ráðlagt að taka tillit til algengi ónæmis hjá ýmsum Candida hvítsveppategundum.

Hjálparefni

Lyfið inniheldur laktósa. Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverju hörðu hylki, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Fungyn 150 mg hart hylki inniheldur að auki litarefnið Sunset yellow (E110) sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samhliðanotkun eftirfarandi lyfja er frábending:

Cisapríð: Greint hefur verið frá hjartaáföllum, þar á meðal *torsades de pointes* hjá sjúklingum sem fengu flúkónazol samhliða cisapríði. Samanburðarrannsókn sýndi fram á að 200 mg af flúkónazóli gefið einu sinni á sólarhring samhliða cisapríði 20 mg fjórum sinnum á sólarhring jók marktækt plasmabéttni cisapríðs og lengingu á QT-bili. Samhliðagjöf cisapríðs er frábending hjá sjúklingum sem fá flúkónazol (sjá kafla 4.3).

Terfenadín: Vegna þess að greint hefur verið frá alvarlegum hjartsláttartruflunum í kjölfar lengingar á QTc-bili hjá sjúklingum, sem hafa fengið sveppalyf af flokki azóla samhliða terfenadíni hafa þessar milliverkanir verið rannsakaðar. Í einni rannsókn þar sem gefin voru 200 mg af flúkónazóli á sólarhring kom ekki fram lenging á QTc bili. Í annarri rannsókn þar sem gefin voru 400 mg og 800 mg af flúkónazóli á sólarhring kom í ljós að flúkónazól gefið í daglegum skömmtum 400 mg eða stærri hækkar verulega þéttni terfenadíns í plasma, sé það notað samhliða. Samhliðanotkun terfenadíns og flúkónazóls í skömmtum sem eru 400 mg eða stærri, er frábending (sjá kafla 4.3). Fylgjast á náið með sjúklingum sem fá terfenadín samhliða flúkónazól í skömmtum sem eru minni en 400 mg á dag.

Astemizol: Samtími meðferð með flúkónazóli og astemizóli getur minnkað úthreinsun astemizóls. Aukning plasmabéttni astemizóls getur leitt til lengingar á QT-bili og í mjög sjaldgæfum tilvikum *torsade de pointes*. Ekki má nota flúkónazól samhliða astemizóli (sjá kafla 4.3).

Pímózíð: Þrátt fyrir að ekki hafi verið framkvæmdar *in vitro* eða *in vivo* rannsóknir, getur samhliðameðferð flúkónazóls og pímózíðs valdið hömlun á umbrotum pímózíðs. Aukning á plasmabéttni pímózíðs getur leitt til lengingar á QT-bili og í mjög sjaldgæfum tilvikum *torsade de pointes*. Ekki má nota flúkónazól samhliða pímózíði (sjá kafla 4.3).

Kínidín: Þó *in vitro* eða *in vivo* rannsóknir liggi ekki fyrir getur samhliðanotkun flúkónazóls og kínidíns hamlað umbroti kínidíns. Notkun kínidíns hefur verið tengd lengingu á QT bili og sjaldgæfum tilvikum "torsades de pointes". Samhliðanotkun flúkónazóls og kínidíns er frábending (sjá kafla 4.3).

Erytrómýsín: Við samhliðanotkun flúkónazóls og erytrómýcíns eykst hætta á eiturverkun á hjarta (lenging á QT bili, *torsade de pointes*) og þar með skyndidauða. Samhliðanotkun flúkónazóls og erytrómýsíns er frábending (sjá kafla 4.3).

Samhliðanotkun eftirfarandi lyfja er ekki ráðlögð:

Halófantrín: Flúkónazól getur aukið plasmabéttni halófantríns vegna hamlandi áhrifa á CYP3A4. Samhliðanotkun flúkónazóls og halófantríns getur aukið hættu á eituráhrifum á hjarta (lengt QT bil, *torsades de pointes*) og þar með á bráðum hjartadauða. Þessa samsetningu ber að forðast (sjá kafla 4.4).

Gæta skal varúðar við samhliðanotkun eftirfarandi lyfja:

Amiodarón: Samhliðanotkun flúkónazóls og amiodaróns getur valdið lengingu QT-bils. Gæta skal varúðar ef nauðsynlegt er að gefa flúkónazól og amiodarón samhliða, einkum við stóra skammta af flúkónazóli (800 mg).

Samhliðanotkun eftirfarandi lyfja krefst fyllstu varúðar og skammtaáðlögunar

Áhrif annarra lyfja á flúkónazól

Rifampicín: Samhliðameðferð með flúkónazóli og rifampicíni veldur 25% minnkun á AUC og 20% styttri helmingunartíma flúkónazóls. Íhuga skal skammtaaukningu flúkónazóls hjá sjúklingum sem fá samhliðameðferð með flúkónazóli og rifampicíni.

Sýnt hefur verið með rannsóknum á milliverkunum að þegar flúkónazól er tekið inn ásamt fæðu, címetidíni, sýrubindandi lyfjum eða eftir altæka geislameðferð vegna beinmergsflutning, að engin teljandi breyting verður á frásogi flúkónazóls.

Hýdróklórótíazíð: Í rannsóknum á lyfjahvarfamilliverkunum á heilbrigðum sjálfboðaliðum sem fengu flúkónazól, jók samhliðagjöf margra skammta af hýdróklórótíazíði plasmabéttni flúkónazóls um 40%. Áhrif af þessari stærðargráðu ættu ekki að valda breytingum á skömmtum flúkónazóls hjá sjúklingum sem fá þvagræsilyf samhliða.

Áhrif flúkónazóls á önnur lyf

Flúkónazól er meðalöflugur hemill cýtókróm P450 (CYP)-isóensíma 2C9 og 3A4. Flúkónazól er einnig öflugur CYP2C19 hemill. Auk milliverkana sem greint hefur verið frá/skráðar er hætta á aukinni plasmabéttni annarra lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 við samhliðagjöf með flúkónazóli.

Því skal gæta varúðar og fylgjast náið með sjúklingum við notkun þessara lyfjasamsetninga.

Vegna langs helmingunartíma flúkónazóls vara ensímhamlandi áhrif flúkónazóls í 4-5 daga eftir að meðferð með flúkónazóli er hætt (sjá kafla 4.3).

Alfentaníl: Við samhliðanotkun flúkónazóls (400 mg) og alfentaníls í bláæð (20 µg/kg) hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum jókst AUC alfentaníls 2-falt, sennilega vegna hemlunar CYP3A4. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta alfentaníls.

Amitriptylín, nortriptylín: Flúkónazól eykur verkun amitriptylíns og nortriptylíns. 5-nortriptylín og/eða S-amitriptylín í sermi má hugsanlega mæla við upphaf samsettrar meðferðar og eftir eina viku. Aðlaga skal skammta amitriptylíns/nortriptylíns ef nauðsyn krefur.

Amfóterícín B: Við samhliðanotkun flúkónazóls og amfótericíns B hjá sýktum eðlilegum og ónæmisbældum músum komu fram eftirfarandi niðurstöður: lítil samleggjandi verkun á sveppasýkingu við altæka (systemic) sýkingu með *C. Albicans*, engin milliverkun við innankúpusýkingu með *Cryptococcus neoformans* og gagnverkun (antagonims) milli þessara tveggja lyfja við útbreidda sýkingu með *Aspergillus fumigatus*. Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna er ekki kunn.

Segavarnarlyf: Eins og á við um önnur azól-sveppaeyðandi lyf, hefur reynsla eftir markaðssetningu sýnt fram á blæðingartilfelli (marblettir, blóðnasir, blæðingar í meltingarvegi, blóð í þvagi og sortusaur) í tengslum við aukinn prótrómbíntíma hjá sjúklingum sem fá flúkónazól samhliða warfaríni. Í samhliðameðferð með flúkónazóli og warfaríni lengdist prótrómbíntíminn allt að því 2-falt, sennilega vegna hemlunar á niðurbroti warfaríns um CYP2C9. Fylgjast skal náið með prótrómbíntíma hjá sjúklingum sem fá segavarnarlyf af kúmarín-gerð eða indanedion samhliða flúkónazóli. Nauðsynlegt getur verið að breyta skömmtum segavarnarlyfsins.

Benzódíazepínsambönd (stuttverkandi), þ.e. midazolam, triazolam: Eftir gjöf mídazolams til inntöku, olli flúkónazól mikilvægri aukningu á þéttni mídazolams ásamt auknum hughreyfiáhrifum. Samhliðainntaka flúkónazóls 200 mg og midazolam 7,5 mg jók AUC midazolam 3,7-falt og helmingunartímann 2,2-falt. Flúkónazól 200 mg á dag gefið samhliða triazolam 0,25 mg til inntöku jók AUC triazolam 4,4-falt og helmingunartímann 2,3-falt. Aukin og lengri áhrif triazolam hafa komið fram við samhliða- notkun með flúkónazóli. Ef samhliðameðferð með benzódíazepíni er nauðsynleg hjá sjúklingum sem eru á meðferð með flúkónazóli skal íhuga hvort gefa þurfi minni benzódíazepín skammt, og fylgjast skal náið með sjúklingnum.

Carbamazepín: Flúkónazól hamlar umbrotum carbamazepíns og komið hefur fram u.þ.b. 30% aukning á carbamazepíni í sermi. Hætta er á að eiturvekanir af völdum carbamazepíns geti komið fram. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta carbamazepíns, háð þéttnimælingum/verkun.

Kalsíumgangalokar: Sumir kalsíumgangalokar (nifedipín, isradipín, nicardipín, amlódipín, verapamil og felódipín) umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4. Flúkónazól getur hugsanlega aukið altæka útsetningu fyrir kalsíumgangalokum. Mælt er með reglulegu eftirlit með aukaverkunum.

Celecoxib: Við samhliðagjöf flúkónazól (200 mg á dag) og celecoxib (200 mg), jókst C_{max} celecoxib um 68% og AUC um 134%. Nauðsynlegt getur verið að nota aðeins helming celecoxíð skammtsins við samhliðameðferð með flúkónazóli.

Cýclófosfamíð: Samhliðameðferð cýclófosfamíðs og flúkónazóls hefur í för með sér aukningu bílírúbíns og kreatíníns í sermi. Nota má lyfin samhliða með auknu eftirliti vegna hættu á aukningu bílírúbíns og kreatíníns í sermi.

Fentanýl: Greint hefur verið frá einu dauðsfalli vegna fentanýleitrunar í tengslum við hugsanlega milliverkun fentanýls og flúkónazóls. Í slembiraðaðri víxlrannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum var ennfremur sýnt fram á að flúkónazól seinkaði marktækt útskilnaði fentanýls. Aukin þéttni fentanýls getur leitt til öndunarbælingar. Fylgjast skal náið með sjúklingum vegna hættu á öndunarbælingu. Mögulega þarf að breyta skömmtum fentanýls.

HMG-CoA redúktasahemlar: Aukin hætta er á vöðvakvilla og rákvöðvalýsu við samhliðanotkun flúkónazóls og HMG-CoA redúktasahemils, sem umbrotnar fyrir tilstilli CYP3A4, þar með talið atorvastatín og simvastatín, eða fyrir tilstilli CYP2C9, þar með talið flúvastatín. Ef samhliðameðferð er nauðsynleg, skal fylgjast með sjúklingnum með tilliti til einkenna vöðvakvilla og ráðvökvalýsu og fylgjast vel með kreatínkínasa gildum. Hætta skal meðferð með HMG-CoA redúktasahemli ef fram kemur marktæk aukning á kreatínkínasa, eða grunur eða staðfest vitneskja er um vöðvakvilla/rákvöðvalýsu.

Olaparíb: Meðalöflugir hemlar CYP3A4 eins og flúkónazól auka þéttni olaparíbs í plasma; samhliðanotkun er ekki ráðlögð. Ef ekki er hægt að komast hjá samhliðanotkun lyfjanna, skal takmarka skammt olaparíbs við 200 mg tvisvar á dag.

Ónæmisbælandi lyf (þ.e. ciclosporin, everolimus, sirolimus og tacrolimus):

Ciclosporin: Flúkónazól dregur marktækt úr þéttni og AUC ciclosporins. Við samhliðagjöf flúkónazóls 200 mg á dag og ciclosporins (2,7 mg/kg/dag) jókst AUC ciclosporins 1,8-falt. Nota má þessa samsetningu ef ciclosporinskammtar eru aðlagaðir að þéttni ciclosporins.

Everolimus: Þó *in vivo* eða *in vitro* rannsóknir liggi ekki fyrir, getur flúkónazól aukið sermiþéttni everolimus vegna hemlunar á CYP3A4.

Sírólímus: Flúkónazól eykur plasmaþéttni sírólímus, líklegast með því að hamla umbrotum sírólímus fyrir tilstilli CYP3A4 og P-glycópóteins. Nota má sírólímus og flúkónazól samhliða með því að aðlaga skammta sírólímuss, háð verkon/ þéttnimælingum.

Takrólímus: Flúkónazól getur aukið þéttni takrólímus til inntöku í sermi, allt að 5-falt vegna hömlunar umbrota takrólímus um CYP3A4 í þörmum. Ef takrólímus er gefið í bláæð verða engar marktækar breytingar á lyfjahvörfum. Hækkað takrólímusinnihald tengist eiturverkon á nýru. Minnka skal skammta af takrólímus til inntöku, til samræmis við takrólímusþéttni.

Lósartan: Flúkónazól hamlar umbrotum lósartans í virka umbrotsefni þess (E-3174), sem er ábyrgt fyrir stærstum hluta gagnverkunar angíótensín-II-viðtakablokkans, sem verður við meðferð með lósartan. Fylgjast skal reglulega með blóðþrýstingi sjúklinga.

Metadón: Flúkónazól getur aukið þéttni metadóns í sermi. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga metadón skammta.

Bólguýðandi gigtarlyf sem ekki eru sterar (NSAID): Við samhliðameðferð með flúkónazóli jókst C_{max} fyrir flúrbiprófen um 23% og AUC um 81% samanborið við gjöf flúrbiprófens eingöngu. Sömuleiðis jókst

C_{max} um 15% og AUC um 82% fyrir lyfjafræðilega virka handhverfu [S-(+)-íbúprófen], þegar flúkónazól var gefið samhliða óljósvirku (racemic) íbúprófeni (400 mg) samanborið við gjöf óljósvirks íbúprófens eingöngu.

Þrátt fyrir að hafa ekki verið rannsakað sérstaklega getur flúkónazól hugsanlega aukið altæka útsetningu annarra NSAID, sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2C9 (t.d. naproxen, lornoxicam, meloxicam, diklófenak). Mælt er með tíðu eftirliti með aukaverkunum og eiturverkunum tengdum NSAID. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga NSAID skammta.

Fenýtóín: Flúkónazól hamlar umbrotum fenýtóíns um lifur. Samhliðanotkun endurtekkinna 200 mg skammta af flúkónazóli og 250 mg af fenýtóíni í bláæð, juku AUC₂₄ fenýtóíns um 75% og C_{min} um 128%. Við samhliðameðferð er mælt með að fylgst sé með fenýtóingildi til að útiloka að sjúklingurinn verði fyrir eiturverkun af völdum fenýtóíns.

Prednisón: Hjá sjúklingi sem hafði farið í lifrarígræðslu og var á prednisón meðferð, kom fram bráð nýrnahettubarkarbilun þegar þriggja mánaða meðferð með flúkónazóli var hætt. Þegar flúkónazól meðferð var hætt orsakaði það líklega aukna CYP3A4 verkun, sem hafði í för með sér aukin umbrot prednisóns. Fylgjast skal náið með sjúklingum í langtímameðferð með flúkónazóli og prednisóni, með tilliti til nýrnahettubarkarbilunar, þegar meðferð með flúkónazóli er hætt.

Rífabútín: Flúkónazól eykur þéttni rífabútíns í sermi, sem leiðir til allt að 80% aukningar AUC rífabútíns. Greint hefur verið frá æðahjúpsbólgu (uveitis) hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir hafa verið með flúkónazóli samhliða rífabútíni. Við samsetta meðferð er mælt með auknu eftirliti með eiturverkunum af völdum rífabútíns.

Sakvínavír: Flúkónazól eykur AUC sakvínavírs um u.þ.b. 50% og C_{max} um u.þ.b. 55% vegna hömlunar umbrota sakvínavírs fyrir tilstilli CYP3A4 í lifur og hömlunar P-glýcópóteins. Milliverkanir við sakvínavír/ritonavír hafa ekki verið rannsakaðar en þær gætu verið meiri. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga sakvínavír skammta.

Súlfónýlúreasambönd: Komið hefur í ljós hjá heilbrigðum þátttakendum í rannsóknum að flúkónazól eykur helmingunartíma í sermi við samhliðanotkun súlfónýlúreasambanda til inntöku (t.d. klóróprópamíð, glíbenklamíð, glipizíð, tolbutamíð). Mælt er með tíðu eftirliti með blóðsykri og viðeigandi minnkun súlfónýlúrea skammts við samsetta meðferð.

Teófýllín: Í samanburðarrannsókn með lyfleysu á milliverkunum, lækkaði meðalplasmaúthreinsun teófýllíns um 18% þegar 200 mg af flúkónazóli voru gefin í 14 sólarhringa. Við samhliðameðferð með flúkónazóli skal fylgjast með einkennum teófýllíneitrunar hjá sjúklingum, sem nota stóra teófýllínskammta eða eru að öðru leyti í aukinni hættu á að fá teófýllíneitrun. Aðlaga skal meðferð komi fram einkenni um eitrun.

Tofacitinib: Útsetning fyrir tofacitinibi er aukin þegar tofacitinib er gefið samhliða lyfjum sem valda bæði miðlungi mikilli hömlun á virkni CYP3A4 og öflugri hömlun á virkni CYP2C19 (t.d. flúkónazól). Því gæti verið nauðsynlegt að minnka skammta af tofacitinibi þegar lyfið er gefið samhliða flúkónazóli.

Vinka alkalóíðar: Þrátt fyrir að hafa ekki verið rannsakað, getur flúkónazól hugsanlega aukið plasmagildi vinka alkalóíða (t.d. vincristin og vinblastin) og leitt til eiturverkunar á nýru, hugsanlega vegna hamlandi verkunar á CYP3A4.

A-vítamín: Byggt á skýrslu-tilviki hjá einum sjúklingi sem fékk meðferð samhliða með all-trans-retinoic sýru (afbrigði A-vítamíns) og flúkónazóli, komu fram aukaverkanir á miðtaugakerfi, í formi falsks heilaæxlis (pseudotumor cerebri), sem hvarf þegar meðferð með flúkónazóli var hætt. Gefa má vítamín A og flúkónazól samhliða ef fylgst er náið með hvort aukaverkanir frá miðtaugakerfinu koma fyrir.

Voriconazol (CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 hemill): Samhliðanotkun voriconazols til inntöku (400 mg á 12 klst. fresti í 1 dag, þá 200 mg á 12 klst. fresti í 2,5 daga) og flúkónazól til inntöku (400 mg í 1 dag, þá 200 mg á 24 klst. fresti í 4 daga) hjá 8 heilbrigðum karlmonnum olli aukningu á C_{max} og AUC τ voriconazols að meðaltali um 57% (90% öryggisbil: 20%, 107%) and 79% (90% öryggisbil: 40%, 128%), talið í sömu röð. Sú lækkun skammta og/eða tíðni lyfjagjafa voriconazols og flúkónazóls sem myndi veita þessar breytingar upp hefur ekki veirið staðfest. Fylgjast skal náið með aukaverkunum voriconazols ef það er gefið á eftir flúkónazóli.

Zídóvúdín: Flúkónazól eykur C_{max} zídóvúdíns um 84% og AUC um 74%, vegna minnkunar á útskilnaði zídóvúdíns um munn um u.þ.b. 45%. Helmingunartími zídóvúdíns lengdist jafnframt um u.þ.b. 128% þegar zídóvúdín og flúkónazól var gefið samhliða. Fylgjast skal með sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með þessari samsetningu með tilliti til zídóvúdíntengdra aukaverkana. Nauðsynlegt getur verið að breyta zídóvúdínskömmtum.

Azitrómýsín: Í opinni, slembiraðaðri þriggja leiða víxlrannsókn hjá 18 heilbrigðum einstaklingum var metið hvort stakur 1200 mg skammtur af azitrómýsín hefði áhrif á lyfjahvörf 800 mg stakskammts af flúkónazóli til inntöku og einnig áhrif flúkónazóls á lyfjahvörf azitrómýsíns. Engin marktæk lyfjahvarfamilliverkun var á milli flúkónazóls og azitrómýsíns.

Getnaðarvarnalyf til inntöku: Tvær rannsóknir hafa verið gerðar á lyfjahvörfum þar sem gefnar voru samsettar getnaðarvarnatöflur og endurteknir skammtar af flúkónazóli. Engin áhrif sem máli skipta komu fram, hvorki á gildum hormóna né flúkónazóls þegar 50 mg af flúkónazóli voru notuð en hins vegar jókst AUC etínýlestradíóls um 40% og levónorgestrels um 24% þegar 200 mg af flúkónazóli voru gefin daglega. Því er ólíklegt að endurtekin gjöf flúkónazóls í þessum skömmtum hafi áhrif á virkni samsettra getnaðarvarnataflanna.

Ivacaftor: Samhliða gjöf ivacaftors, sem eykur áhrif CFTR-jónaganga (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), jók útsetningu fyrir ivacaftori 3-falt og útsetningu fyrir hydroxymethyl-ivacaftor (M1) 1,9-falt. Hjá sjúklingum sem fá samhliða meðferð með miðlungi öflugum CYP3A-hemlum, þ.m.t. flúkónazól og erytrómýsín, er ráðlagt að minnka skammta af ivacaftori í 150 mg einu sinni á dag.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur sem geta orðið þungar.

Áður en meðferð er hafin skal upplýsa sjúklinginn um hugsanlega áhættu fyrir fóstrið.

Eftir meðferð með stökum skammti er mælt með einnar viku útskolunartímabili (samsvarar 5-6 helmingunartímum) áður en þungun verður (sjá kafla 5.2).

Við lengri meðferðarlötu má floga getnaðarvarnir, eftir því sem við á, hjá konum sem geta orðið þungar meðan á meðferð stendur og í eina viku eftir síðasta skammti.

Meðganga

Áhorfsrannsóknir benda til aukinnar hættu á sjálfkrafa fósturláti hjá konum sem fengu flúkónazól á fyrsta og/eða öðrum þriðjungi meðgöngu samanborið við konur sem ekki fengu flúkónazól eða fengu meðferð með azólum til staðbundinnar notkunar á sama tímabili.

Upplýsingar frá nokkur þúsund þunguðum konum sem fengu meðferð með skömmtum sem námu samanlagt ≤ 150 mg af flúkónazóli á fyrsta þriðjungi meðgöngu, sýna enga aukningu á heildarhættu á vansköpun fósturs. Í einni stórrí áhorfshóprannsókn var útsetning fyrir flúkónazóli til inntöku á fyrsta þriðjungi meðgöngu talin tengjast lítillega aukinni hættu á vansköpun í stoðkerfi, sem svarar til u.þ.b. 1 viðbótartilviks á hverjar 1.000 konur sem fengu meðferð með skömmtum sem námu samanlagt ≤ 450 mg, samanborið við konur sem fengu meðferð með azólum til staðbundinnar notkunar og til u.þ.b. 4 viðbótartilviks á hverjar 1.000 konur sem fengu meðferð með skömmtum sem námu samanlagt meira en 450 mg. Leiðrétt hlutfallsleg áhætta var 1,29 (95% CI 1,05 til 1,58) fyrir 150 mg flúkónazól til inntöku og 1,98 (95% CI 1,23 til 3,17) fyrir skammta af flúkónazóli sem námu meira en 450 mg.

Fyrirliggjandi faraldsfræðilegar rannsóknir á vansköpunum á hjarta við notkun flúkónazóls á meðgöngu gefa mótsagnarkenndar niðurstöður. Samt sem áður sýnir niðurstaða safngreiningar úr 5 áhorfsrannsóknunum, þ.m.t. hjá nokkur þúsund þunguðum konum sem útsettar voru fyrir flúkónazóli á fyrsta þriðjungi meðgöngu, 1,8-2 falda aukna hættu á vansköpun á hjarta samanborið við enga notkun flúkónazóls og/eða meðferð með azólum til staðbundinnar notkunar.

Tilfellarannsóknir lýsa mynstri fæðingargalla hjá ungbörnum mæðra sem fengu stóra skammta (400 til 800 mg/dag) af flúkónazóli á meðgöngu í 3 mánuði eða lengur til meðferðar við þekjumyglu (coccidioomycosis). Fæðingargallar sem komu fram hjá þessum ungbörnum fela í sér stutthöfuð, rangvöxt eyrna, vansköpun hausamóta (giant anterior fontanelle), bogin lærbein og samvöxt beina í upphandlegg og framhandlegg (radio-humeral synostosis). Orsakatengsl milli notkunar flúkónazóls og þessara fæðingargalla eru óljós.

Ekki á að gefa flúkónazól í venjulegum skömmtum í skemmri tíma á meðgöngu nema ljóst sé að það sé nauðsynlegt.

Ekki á að gefa flúkónazól í stórum skömmtum eða til lengri tíma á meðgöngu nema í við sýkingum sem geta verið lífshættulegar.

Brjóstagjöf

Flúkónazól skilst út í brjóstamjólki og nær þéttni sem samsvarar þéttni í plasma (sjá kafla 5.2). Halda má brjóstagjöf áfram eftir stakan skammt af 150 mg flúkónazóli. Brjóstagjöf er ekki ráðlögð eftir endurtekna notkun eða stóra skammta af flúkónazóli. Hafa skal í huga ávinning brjóstgjafar varðandi þroska og heilbrigði um leið og klínísk þörf móðurinnar fyrir Fungyn er metin ásamt hugsanlegum aukaverkunum á brjóstmylkinginn af völdum Fungyn eða undirliggjandi heilsufarsástandi móðurinnar.

Frjósemi

Flúkónazól hafði ekki áhrif á frjósemi í rottum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum flúkónazóls á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Vara skal sjúklinga við mögulegu sundli eða flogum (sjá kafla 4.8) þegar Fungyn er tekið og þeim ráðlagt að aka ekki eða stjórna vélum ef þessi einkenni koma fram.

4.8 Aukaverkanir

Algengustu (>1/10) aukaverkanir sem greint hefur verið frá eru höfuðverkur, kviðverkur, niðurgangur, ógleði, uppköst, aukning á alanín amínótransferasa, aukning á aspartat amínótransferasa, aukning á alkalískum fosfatasa í blóði og útbrot.

Tilkynnt hefur verið um lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS) í tengslum við meðferð með flúkónazóli (sjá kafla 4.4).

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum við meðferð með flúkónazóli í eftirfarandi tíðni: Mjög algengar ($\geq 1/10$); Algengar ($\geq 1/100$ og $< 1/10$); Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ og $< 1/100$); Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($\geq 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Líffæraflokkar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Blóð og eitlar		Blóðleysi	Kyrningahrap, hvítfrumafæð, daufkyrningafæð, blóðflagnafæð	
Ónæmiskerfi			Bráðaofnæmi	
Efnaskipti og næring		Lystarleysi	Of há gildi kólesteróls í blóði, of há gildi þriglýseríða í blóði, blóðkalíumlækkun	
Geðræn vandamál		Svefndrungi, svefnleysi		
Taugakerfi	Höfuðverkur	Krampar, sundl, náladofi, bragðskynsbreytingar	Skjálfti	
Eyru og völungarhús		Svimi		
Hjarta			<i>Torsade de pointes</i> , lenging á QT-bili (sjá kafla 4.4)	
Meltingarfæri	Kviðverkir, niðurgangur, ógleði, uppköst	Harðlífi, meltingartruflanir, vindgangur, munnþurrkur		
Lifur og gall	Hækkuð gildi alanín amínótransferasa (sjá kafla 4.4), hækkuð gildi aspartate amínótransferasa (sjá kafla 4.4), hækkuð gildi alkalískos fosfatasa	Gallteppa (sjá kafla 4.4), gula (sjá kafla 4.4), hækkuð gildi bílírúbíns (sjá kafla 4.4)	Lifrabíllun (sjá kafla 4.4), lifrarfrumudrep (sjá kafla 4.4), lifrabólga (sjá kafla 4.4), lifrarfrumuskemmdir (sjá kafla 4.4)	

	(sjá kafla 4.4)			
Húð og undirhúð	Útbrot (sjá kafla 4.4)	Lyfjaútbrot* (sjá kafla 4.4), ofsakláði (sjá kafla 4.4), kláði, aukin svitamyndun	Eitrunardreplos húðþekju (sjá kafla 4.4), Steven Johnsons heilkenni (sjá kafla 4.4), bráð og almenn útþotasótt með graftarbólum (sjá kafla 4.4), skinnflagningsviðbrögð í húð, ofnæmisbjúgur (angioedema), andlitsbjúgur, hárlos	Lyfjaviðbrögð með eósinfíklafjöld og altækum einkennum (DRESS heilkenni)
Stoðkerfi og bandvefur		Vöðvaþrautir		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Preyta, vanlíðan, slen, hiti		

* Þar með talin endurtekin lyfjaútbrot á sama stað (Fixed Drug Eruption)

Börn

Tíðni aukaverkana og afbrigðilegra rannsóknarniðurstaðna sem komið hafa fram í klínískum rannsóknum hjá börnum, að ábendingunni við candidasýkingum í kynfærum undantalinni, eru sambærilegar tíðni aukaverkana hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Greint hefur verið frá ofskömmun með flúkónazóli. Samhliða hefur verið greint frá ofskynjunum og hegðun sem bar vott um vænisyki.

Við ofskömmun er meðferð við einkennum (með stuðningsmeðferð og magaskolun ef nauðsyn krefur) nægjanleg.

Flúkónazól skilst að mestu út með þvagi. Með því að auka þvaggrúmmál er hugsanlega hægt að auka úthreinsunarhraðann. Blóðskilun í 3 klst. lækkar plasmáþéttni um u.þ.b. 50%.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sveppalyf til altækrar notkunar, tríazolafleiður, ATC-flokkur: J02AC01.

Verkunarháttur

Flúkónazól er tríazólsamband með sveppaheftandi verkun. Helsti verkunarmáti þess er hemlun á cýtókróm P-450-miðlaðri afmetýleringu 14 alfa-lanósteróls í sveppum, sem er mikilvægt skref í nýmyndun ergósteróls í sveppum. Uppsöfnun 14 alfa-metýl steróla tengist minnkun ergósteróls í frumuhimnu sveppa í kjölfarið og getur skýrt sveppaheftandi verkun flúkónazóls. Sýnt hefur verið að flúkónazól hefur meiri sækni í sveppa cýtókróm P-450 en mörg spendýra cýtókróm P-450 ensímkerfi.

Gjöf 50 mg af flúkónazóli daglega í allt að 28 daga hefur hvorki áhrif á þéttni testósteróns í plasma hjá karlmönnum né steráþéttni hjá konum á barneignaraldri. 200-400 mg af flúkónazóli á dag hafa engin klínískt mikilvæg áhrif á þéttni stera sem myndast í líkamanum né heldur á svörun við ACTH-örvun hjá heilbrigðum karlkyns sjálfbodaliðum. Rannsóknir á milliverkunum við antipyrrin hafa leitt í ljós að stakir eða endurteknir 50 mg skammtar af flúkónazóli hafa ekki áhrif á umbrot þess.

Næmi in vitro

In vitro hefur flúkónazól sveppaheftandi áhrif á flest klínískt algengar *Candida* tegundir (þar með taldar *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. Tropicalis*). Hjá *C. glabrata* er næmi fyrir flúkónazóli minnkað og *C. krusei* og *C. auris* eru ónæmir fyrir flúkónazóli.

Flúkónazól hefur einnig áhrif *in vitro* á *Cryptococcus neoformans* og *Cryptococcus gattii*, sem og landlægu myglusveppina *Blastomyces dermatiditis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* and *Paracoccidioides brasiliensis*.

Myndun ónæmis

Candida tegundir hafa þróað mismunandi leiðir til ónæmis fyrir azól sveppalyfjum. Sveppastofnar sem hafa þróað eina eða fleiri gerðir ónæmis eru þekktir fyrir að sýna háan lágmarks heftistyrk við flúkónazóli, sem hefur neikvæð áhrif á verkun *in vivo* og klínískt.

Tilkynnt hefur verið um ofanáýkingar (superinfection) með *Candida* tegundum öðrum en *C. albicans*, sem oft hafa eðlislægt minna næmi (*C. glabrata*) eða eru ónæmar fyrir flúkónazóli (t.d. *C. krusei*, *C. auris*). Við slíkum sýkingum getur þurft að beita öðrum sveppalyfjum.

Greint hefur verið frá yfirsýkingum *Candida* tengunda annarra en *C. albicans*, sem eru oft ekki næmar fyrir flúkónazóli (t.d. *Candida krusei*). Í þessum tilvikum getur þurft að nota aðra sveppameðferð.

Mörk (samkvæmt EUCAST)

Á grundvelli greiningar á gögnum um tengsl lyfjahvarfa/lyfhrifa, *in vitro næmi* og klínískri svörun hefur EUCAST-AFST (European Committee on Antimicrobial susceptibility Testing-subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing) sett mörk fyrir flúkónazól gegn *Candida* tegundum (EUCAST Fluconazole rationale document (2007)-version 2). Þessu hefur verið skipt upp í mörk sem eru ótengd tegundum; sem hafa verið ákvörðuð aðallega á grundvelli gagna um lyfjahvörf/lyfhrif og eru óháð MIC dreifingu einstaka tegunda, og mörk fyrir tegundir eru oftast tengd sýkingum í mönnum. Mörkin eru gefin í eftirfarandi töflu:

Sveppaheftandi	Mörk fyrir einstakar tegundir (N≤/Ó>)					Mörk óháð tegund (N≤/Ó>) ^A
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Flúkónazól	2/4	GV	--	2/4	2/4	2/4

N = Næm, Ó = Ónæm

A = Mörk óháð tegundum hafa aðallega verið sett á grundvelli gagna um lyfjahvörf/lyfhrif og eru óháð MIC dreifingu hvernar tegundar. Aðeins á að nota þessi mörk hjá tegundum sem hafa ekki sér mörk.

-- = Næmispróf eru ekki ráðlögð vegna þess að meðferð með þessu lyfi hentar ekki gegn þessum tegundum.

GV = Gögn vantar um hvort lyfið hentar gegn þessum tegundum.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf flúkónazóls eru sambærileg hvort sem það er gefið í bláæð eða til inntöku.

Frásög

Eftir inntöku frásogast flúkónazól vel og plasmabéttni (og altækt aðgengi) er yfir 90% af þeim gildum sem nást við gjöf í bláæð. Samhliðaneysla fæðu hefur ekki áhrif á frásög lyfsins eftir inntöku þess.

Hámarksplasmabéttni næst eftir 0,5-1,5 klst. sé lyfið tekið inn á fastandi maga. Plasmabéttni er í beinu samhengi við skammtastærð. Níutíu prósent stöðugrar plasmabéttni nást á degi 4-5 eftir endurtekna skammta. Með gjöf hleðsluskammts (á degi 1) sem er tvöfaldur venjulegur skammtur er hægt að ná 90% stöðugrar plasmabéttni á degi 2.

Dreifing

Dreifingarrúmmál er um það bil heildarrúmmál vatns í líkamanum. Binding við plasmaprótein er tiltölulega lítil (11-12%).

Flúkónazól dreifist vel um alla vefi og vökvafasa líkamans. Béttni í munnvatni og hráka er svipuð og í plasma. Hjá sjúklingum, sem eru með mengisbólgu af völdum sveppa, er þéttni flúkónazóls í heilamænuvökva um það bil 80% af plasmabéttni.

Í hornlagi húðar, húðþekju og svita næst flúkónazólbéttni sem er hærri en þéttni í sermi. Flúkónazól safnast upp í hornlaginu. Þegar gefinn var 50 mg skammtur einu sinni á dag var þéttni flúkónazóls eftir 12 daga 73 µg/g og 7 dögum eftir að meðferð var hætt var þéttin enn 5,8 µg/g. Þegar gefinn var 150 mg skammtur einu sinni í viku var þéttni flúkónazóls í hornlagi 23,4 µg/g á 7. degi og 7 dögum eftir 2. skammt var þéttin enn 7,1 µg/g.

Þéttni flúkónazóls í nöglum eftir 150 mg skammta á viku í 4 mánuði var 4,05 µg/g hjá heilbrigðum og 1,8 µg/g í sýktum nöglum; flúkónazól var enn í mælanlegu magni í naglasýnum 6 mánuðum eftir að meðferð lauk.

Umbrot

Umbrot flúkónazóls eru lítil. Aðeins 11% af geislamerktum skammti skilst umbrotið út með þvagi. Flúkónazól er meðalöflugur hemill isoensímanna CYP2C9 og CYP3A4 (sjá kafla 4.5). Flúkónazól er einnig sterkur hemill isoensímans CYP2C19.

Brotthvarf

Helmingunartími flúkónazóls í plasma er um það bil 30 klst. Brotthvarf lyfsins er að mestu um nýru, þar sem um 80% af þeim skammti, sem tekinn er inn skilst út í þvagi á óbreyttu formi. Úthreinsun flúkónazóls er í réttu hlutfalli við kreatínín úthreinsun. Ekkert bendir til dreifingar umbrotsefna.

Langur brotthvarfshelmingunartími úr plasma er grundvöllur fyrir meðhöndlun candidasýkinga í fæðingarvegi með stökum skammti og notkun einu sinni á dag eða vikulega við öðrum ábendingum.

Lyfjahlvörf við skerta nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (gauklasíunarhraði (GFR) < 20 ml/mín.) lengdist helmingunartíminn úr 30 klst. í 98 klst. Þar af leiðandi þarf að minnka skammta. Flúkónazól skilst út í blóðskilun og að minna leyti við kviðskilun. Eftir þriggja klukkutíma blóðskilun hverfa um 50% af flúkónazóli úr blóði.

Lyfjahlvörf við brjóstgjöf

Í rannsókn á lyfjahlvörfum hjá tíu konum með barn á brjósti sem hættu brjóstgjöf ungbarna sinna tímabundið eða að fullu, var þéttni flúkónazóls í plasma og brjóstamjólk mæld í 48 klst eftir stakan 150 mg skammt af flúkónazóli. Þéttni flúkónazóls sem mældist í brjóstamjólki var að meðaltali u.þ.b. 98% af þéttni lyfsins í plasma móður. Meðalhámarksþéttni brjóstamjólkur (mean peak breast milk concentration) mældist 2,61 mg/l 5,2 klst eftir skammt. Áætlaður daglegur skammtur flúkónazóls sem brjóstmylkingur fær úr brjóstamjólki, byggt á að meðalhámarksþéttni mjólkur, er 0,39 mg/kg/dag, (gert ráð fyrir að mjólkurneysla ungbarnsins sé u.þ.b. 150 ml/kg/dag) sem er u.þ.b. 40% af ráðlögðum skammti nýbura (<2 vikna gömlum) eða 13% af ráðlögðum skammti ungbarna við candidasýkingum í slímhúðum.

Lyfjahlvörf hjá börnum

Lyfjahlvörf hafa verið metin hjá 113 börnum í 5 rannsóknum; 2 stakskammtarannsóknum og 2 fjölskammtarannsóknum, og rannsókn hjá fyrirburum. Ekki var unnt að meta gögn úr einni rannsóknanna vegna breytinga á samsetningu meðferðar meðan á rannsókninni stóð. Að auki lágu fyrir gögn úr rannsókn hjá mjög veikum sjúklingum (compassionate use).

Eftir gjöf 2-8 mg/kg af flúkónazóli hjá börnum á aldrinum 9 mánaða til 15 ára, var AUC um 38 µg•h/ml fyrir hverja 1 mg/kg skammtaeiningu. Meðalhelmingunartími flúkónazóls úr plasma var á bilinu 15 til 18 klst. og dreifingarrúmmálið var um það bil 880 ml/kg eftir endurtekna skammta. Lengri helmingunartími flúkónazóls í plasma, um 24 klst., kom fram eftir stakan skammt. Þetta er sambærilegt við helmingunartíma flúkónazóls í plasma eftir stakan 3 mg/kg skammt í bláæð hjá 11 daga til 11 mánaða gömlum börnum. Dreifingarrúmmálið hjá þessum aldurshópi var um 950 ml/kg.

Reynsla af flúkónazóli hjá nýburum takmarkast við rannsóknir á lyfjahlvörfum hjá fyrirburum. Meðalaldur við fyrsta skammt var 24 klst. (bil 9-36 klst.) og meðal fæðingarþyngd var 0,9 kg (bil 0,75-1,10 kg) fyrir 12 fyrirbura eftir 28 vikna meðgöngu að meðaltali. Sjö sjúklingar luku meðferðinni; hámarksskammturinn var fimm 6 mg/kg flúkónazól innrennsli í bláæð á 72 klst. fresti. Meðalhelmingunartíminn (í klst.) var 74 (bil 44-185) á 1. degi, sem styttest eftir því sem á leið í að meðaltali 53 (bil 30-131) á 7. degi og 47 (bil 27-68) á 13. degi. Flatarmál undir kúrfu (míkrógrömm.klst./ml) var að meðaltali 271 (bil 173-385) á 1. degi sem jókst í að meðaltali 490 (bil 292-734) á 7. degi og minnkaði í að meðaltali 360 (bil 167-566) á 13. degi. Dreifingarrúmmál (ml/kg) var 1183 (bil 1070-1470) á 1. degi sem jókst með tímanum í að meðaltali 1184 (bil 510-2130) á 7. degi og 1328 (bil 1040-1680) á 13. degi.

Lyfjahlvörf hjá öldruðum

Rannsókn á lyfjahlvörfum var gerð hjá 22 einstaklingum, 65 ára og eldri eftir stakan 50 mg skammt af flúkónazóli til inntöku. Tíu þessara sjúklinga fengu samhliða þvagræsilyf. C_{max} var 1,54 µg/ml eftir 1,3 klst. frá því að skammturinn var tekinn inn. Meðal AUC var 76,4 ± 20,3 µg•h/ml og meðal helmingunartími lokaútskilnaðar var 46,2 klst. Þessi gildi eru hærri en sömu gildi hjá heilbrigðum ungum sjálfboðaliðum. Samhliðanotkun þvagræsilyfja hafði ekki marktæk áhrif á AUC eða C_{max}. Að auki var kreatínínúthreinsun (74 ml/mín.), hlutfall lyfsins sem greindist óbreytt í þvagi (0-24 klst., 22%) og áætlaður nýrnaútskilnaður (0,124 ml/mín./kg) hjá öldruðum yfirleitt lægri en hjá yngri sjálfboðaliðum. Þar af leiðandi virðast breytingar á dreifingu flúkónazóls hjá öldruðum vera tengdar nýrnastarfsemi hjá þessum sjúklingahópi.

Tengsl lyfjahvarfa/lyfhrifa

Í dýrarannsóknnum sést tenging milli lágmarksbéttni sem hefur heftandi áhrif (MIC) og verkunar á sveppasýkingar af völdum *Candida* spp. Í klínískum rannsóknum er nær 1:1 tenging milli AUC og skammta af flúkónazóli. Það er einnig bein en ófullkomin tenging milli AUC eða skammts og klínískrar svörunar candidasýkinga í munni og að minna leyti candida blóðsýkinga við meðferð.

Að sama skapi er lækning ólíklegri við sýkingum af völdum tegunda sem hafa háan lágmarks heftistyrk fyrir flúkónazól.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Þau áhrif sem hafa komið fram í forklínískum rannsóknum sjást aðeins við útsetningu sem er talin svo miklu meiri en við meðferð hjá mönnum að þau hafa litla klíníska þýðingu.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Engin merki um krabbameinsvaldandi áhrif flúkónazóls komu fram í músum og rottum sem fengu lyfið til inntöku í 24 mánuði í 2,5; 5 eða 10 mg/kg/dag skömmtum (um það bil 2-7 faldur ráðlagður dagsskammtur fyrir menn). Aukin tíðni kirtlæxlis í lifur kom fram hjá karlkyns rottum sem fengu 5 og 10 mg/kg/dag.

Stökkbreytandi áhrif

Flúkónazól, með eða án virkjunar af völdum efnaskipta, var neikvætt í prófum á stökkbreytandi áhrifum í 4 stofnum *Salmonella typhimurium* og í L5178Y eitilfrumum úr músum. Rannsóknir á erfðaeftni í frumum in vivo (beinmergsfrumur í músum, eftir gjöf flúkónazóls til inntöku) og in vitro (eitilfrumur úr mönnum sem útsettar voru fyrir 1.000 µg/ml af flúkónazóli) sýndu engin merki stökkbreytinga á litningum.

Eiturverkanir á æxlun

Flúkónazól hafði ekki áhrif á frjósemi karlkyns eða kvenkyns rotta sem fengu 5, 10 eða 20 mg/kg skammta til inntöku á dag eða 5, 25 eða 75 mg/kg skammta framhjá meltingarvegi.

Engin áhrif á fóstur komu fram við 5 eða 10 mg/kg; aukning á fósturgöllum (aukarifbein, nýrnaskjölduvíkkun) og seinkun á beingerð komu fram við 25 og 50 mg/kg og stærri skammta. Við skammta á bilinu 80 mg/kg til 320 mg/kg jókst tíðni fósturláts og fósturgallar voru meðal annars bogin rif, holgómur og óeðlileg beingerð í höfði og andliti.

Fæðingu seinkaði örlítið við 20 mg/kg til inntöku og erfiðleikar við fæðingu og lenging fæðingar komu fram hjá nokkrum mæðrum við 20 mg/kg og 40 mg/kg í bláæð. Erfiðleikar við fæðingu komu fram sem lítill aukning í fjölda andvana fæðinga og minnkun á lífslíkum nýbura við þessa skammta. Þessi áhrif á fæðingar eru í beinu samhengi við tegundarbundin estrógenlækkandi áhrif við stóra skammta flúkónazóls. Þessar breytingar á hormónum hafa ekki sést hjá konum sem fá flúkónazól (sjá kafla 5.1).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis:

Laktósaeinhýdrat
Örkristallaður sellulósi
Forhleypt maísterkja
Kísiltvíoxíð
Magnesíumsterat
Natríumlárylsúlfat

Hylkisskel:

Fungyn 50 mg hart hylki

Títantvíoxíð (E171)
Kínólíngult (E104)
Gult járnoxíð (E172)
Patent blátt V (E131)
Gelatín

Fungyn 150 mg hart hylki

Títantvíoxíð (E171)
Kínólíngult (E104)
Sunset yellow (E110)
Gelatín

Fungyn 200 mg hart hylki

Títantvíoxíð (E171)
Gelatín

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Gegnsæ PVC/Álþynna

Pakkningastærðir:

Fungyn 50 mg hart hylki

7, 10, 14, 20, 28, 30, 50 eða 100 hörð hylki

Fungyn 150 mg hart hylki

1, 2 eða 4 hörð hylki

Fungyn 200 mg hart hylki

7, 10, 14, 20, 28, 50 eða 100 hörð hylki

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Alvogen ehf.
Smáratorgi 3
201 Kópavogur
Ísland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Fungyn 50 mg: **IS/1/09/065/01**
Fungyn 150 mg: **IS/1/09/065/02**
Fungyn 200 mg: **IS/1/09/065/03**

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 7. desember 2009.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 22. október 2013.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

21. febrúar 2024.